Aus dem Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt
Münster i. Westfalen
Direktor: Oberregierungsveterinärrat Dr. A. K ö s e r

Die Verbreitung der Paratuberkulose in unseren Schafbeständen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae
durch die
Freie Universität Berlin

vorgelegt von
Hugo Suttorp genannt Averberg
Tierarzt aus Everswinkel

Berlin 1965
Journal - Nr. 495

Aus dem Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt
Münster i. Westfalen
Direktor: Oberregierungsveterinärrat Dr. A. K ö s e r

Die Verbreitung der Paratuberkulose in unseren Schafbeständen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae
durch die
Freie Universität Berlin

vorgelegt von
Hugo Suttorp genannt Averberg
Tierarzt aus Everswinkel

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der freien Universität Berlin:

Dekan: Prof. Dr. J. Boch
Referent: Prof. Dr. H. Hartwigk
Koreferent: Prof. Dr. F. Schmidt-Hoensdorf

Tag der mündlichen Prüfung: 24.Februar 1965

MEINEN LIEBEN ELTERN

Inhaltsübersicht

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Schrifttum	2
	1. Verbreitung der Paratuberkulose des Schafes	2
	2. Erreger und Infektionsmodus	3
	3. Klinische Diagnose	5
	4. Pathologisch-anatomische und histologische Diagnose	7
	5. Bakteriologische Diagnose	9
	6. Tierversuch	12
	7. Serologische und allergische Diagnose	13
	8. Bekämpfung der Paratuberkulose	15
	9. Differentialdiagnose	16
C.	Eigene Untersuchungen	17
	I. Untersuchungsmaterial und Methodik	17
	II. Untersuchungsergebnisse	23
	1. Klinische Untersuchung	23
	2. Pathologisch-anatomische Untersuchung	23
	3. Kulturelle Untersuchung	24
	4. Tierversuche	26
	5. Komplementbindungsreaktion	27
D.	Diskussion der Ergebnisse	3o
E.	Zusammenfassung	33
F.	Schriftenverzeichnis	34

A. Einleitung

Die Schafhaltung verliert in Westdeutschland in den letzten Jahren an wirtschaftlicher Bedeutung. Der Rückgang der Schafbestände geht in etwa parallel mit der Intensivierung der Landwirtschaft, die das Schaf weitgehend von seinen natürlichen Standorten verdrängt. Die Rentabilität der verbleibenden Herden ist heute mehr denn je von einer zweckentsprechenden Zuchtwahl mit dem Ziele, marktgerechte Produkte zu liefern, von einer guten Futtergrundlage und der Gesundheit der Herden abhängig.

Der Schutz der Herden vor verlustreichen Invasions- und Infektionskrankheiten ist von alters her eine der vornehmsten Aufgaben der Tiermedizin. Vieles konnte bisher erreicht werden. Besonders bedrohliche Seuchen wie die Schafpocken und das in jüngerer Zeit aufgetretene Maltafieber sind heute vollständig oder fast gänzlich getilgt. Von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung sind neben den Erkrankungen auf parasitärer Basis lediglich noch die infektiösen Aborte und in einzelnen Herden die Listeriose.

Schädigende Auswirkungen durch die in vielen Rinderbeständen ein ernstliches Problem darstellende Paratuberkulose wurden bisher in unseren Schafherden kaum beobachtet. Es wäre jedoch verfehlt, diese Krankheit darum zu vernachlässigen. Ausländische Erfahrungen, besonders aus Island und Schottland, zeigen, daß die Paratuberkulose sehr wohl eine ernsthafte Bedrohung der Schafhaltung darstellen kann.

Es erscheint darum geboten, auch in Deutschland an Hand eines größeren Materials zu klären, inwieweit mit dem Auftreten von Paratuberkulose bei Schafen zu rechnen ist. Als Grundlage gilt der Erregernachweis. Für ihn eignet sich vornehmlich der Kulturversuch mit Darmlymphknoten geschlachteter Schafe.

Die gleichzeitige Überprüfung der Blutproben mittels der Komplementbindungsreaktion (KBR) soll zu einem Überblick über den Wert dieser Reaktion zur Diagnose am lebenden Tier beitragen.

B. Schrifttum

1. Verbreitung der Paratuberkulose des Schafes

Die Literatur über die Paratuberkulose des Rindes ist heute nur noch schwer übersehbar, dagegen wurde der Paratuberkulose des Schafes wegen ihrer geringen wirtschaftlichen Bedeutung bisher relativ wenig Beachtung geschenkt. Die ersten Angaben über diese Erkrankung machte Vucovic (79), der sie im Jahre 1907 in Bosnien feststellte. Seine Befunde wurden 1909 von Stockmann (72) und 1912 von Twort und Ingram (76) aus England bestätigt. Die Paratuberkulose der Schafe führte in der Folgezeit in Großbritannien zu recht erheblichen Verlusten (Dunkin (17), Mac Ewen 1934 und 1939 (47), Dunkin und Balfour-Jones (17), Stamp und Watt (69), Stamp (69)). Rankin (64) fand 1958 bei 21 % der Schlachtschafe in Großbritannien Paratuberkulosebakterien. Zu einem volkswirtschaftlich bedeutsamen Problem wurde sie nach Gislasson (24), Sigurdsson, Vigfusson und Theodors (68) sowie Sugurdsson 1956 (68) in Island. Sie soll dort ihren Ausgang von aus Deutschland eingeführten Zuchtböcken genommen haben.

Auf dem europäischen Festland tritt die Paratuberkulose der Schafe bisher im allgemeinen nur sporadisch auf. In Deutschland wurde sie von Lange und Berge (41) erstmalig festgestellt. Weitere Mitteilungen liegen von Dieter (14) sowie Baars (2) vor. Einen ausführlichen Bericht gibt Behrens (4). Landgraf (42) konnte bei 110 in Hannover geschlachteten Schafen durch die bakterioskopische Untersuchung Paratuberkulosebakterien nicht feststellen.

In Frankreich wurden an Paratuberkulose erkrankte Schafe von Thiery und Getas (75), in Norwegen von Naerland (52) ermittelt.

Häufiger scheint die Paratuberkulose der Schafe nach Berichten von Dorofeew und Kalatschew (15) sowie Almejew (1) im osteuropäischen Bereich und im asiatischen Russland aufzutreten.

In Bulgarien wurde sie von Kujumgiew (39) sowie Beltschew und Mitarbeitern (5) festgestellt.

In Israel kommt sie nach Tamarin (73) sowie Landau und Mitarbeitern (4o) nicht selten vor.

In Indien wurde die Paratuberkulose des Schafes von Nanda und Singh (53) sowie von Rajya und Singh (63), in Japan von Hatakeyama und Mitarbeitern (29) beobachtet.
Aus Neuseeland wird sie von Williamson und Salisbury (82), aus den USA von Howarth (32) und Marsh (46) beschrieben.

Zahlreiche der vorstehend beschriebenen Mitteilungen beziehen sich auf Einzelbeobachtungen oder stützen sich auf die Untersuchung als verseucht bekannter Herden. Genauere Zahlen über das wahre Ausmaß der Erkrankung sind nur durch Reihenuntersuchungen an einer größeren Zahl von Schlachttieren zu gewinnen. Reihenuntersuchungen sind auch deshalb von Bedeutung, weil durch die kulturelle Überprüfung auch latent infizierte Tiere und Herden erfaßt werden können. Es darf nach den Erfahrungen von Schaaf und Beerwerth (65) vermutet werden, daß wie bei Rindern so auch bei Schafen die Paratuberkulose nur bei einem Teil der infizierten Herden und Einzeltiere klinisch apparent wird.

2. Erreger und Infektionsmodus

Als Erreger der Paratuberkulose der Schafe wurden bisher 2 Mykobakterientypen beschrieben. Der eine ist von dem Erreger der Paratuberkulose des Rindes nicht zu unterscheiden und wohl mit ihm identisch (E. Schaaf (66),

Tamarin und Mitarbeiter (73), Beltschew und Mitarbeiter (5), Schaaf (65)).Der andere, seltener isolierte Typ zeichnet sich durch intensive Pigmentbildung auf Kulturmedien aus. Er wurde bisher nur in Großbritannien festgestellt (Taylor (74), Stamp und Watt (69)). Es gelang Taylor (74) und Watt (8o) mit diesen Erregern auch Rinder zu infizieren.

Inwieweit eine wechselseitige Ansteckung von Rindern und Schafen unter natürlichen Bedingungen erfolgt, ist bisher nicht geklärt. Sie ist für Schafe und Ziegen durch Untersuchungen von Lange und Berge (41) und von Landau und Mitarbeitern (4o) erwiesen.

Nach dem Schrifttum erfolgt die natürliche Ansteckung der Schafe oral. Die Infektion haftet, wie bereits Mc Fadyean und Sheather (48) sowie Mc Ewen (47) feststellten, besonders leicht bei Lämmern und Jährlingen. Ältere Schafe sind auch experimentell selbst mit großen Dosen nur schwer zu infizieren. Hier liegen offenbar ähnliche Verhältnisse vor wie bei Rindern. Während die Infektion leicht bei Kälbern angeht, gelingt die Ansteckung von erwachsenen Rindern nur recht selten (Meyer (5o), Fortmann (2o), Erichsen (18), Bongert (6), Minett (49), Mc Ewen (47), Huber (33), Meyn (51), Doyle (16), Taylor (74), Hole (31), Beerwerth (3)). Die Ursache für die höhere Empfänglichkeit der Jungtiere wird von Hallmann und Witter(26) in der Tatsache vermutet, daß die Darmschleimhaut junger Tiere leichter für säurefeste Stäbchen passierbar ist.

Die Infektion der Lämmer wird naturgemäß durch die während der Lammzeit in unseren Breiten übliche Stallhaltung begünstigt. Die Einstreu der stark besetzten Stallungen wird durch die Ausscheidungen mit Paratuberkulosebakterien übersät. Futterplätze, Tränken und vor allem auch das Euter der Schafe werden mit Darminhalt verschmiert (Behrens (4)).

Die Möglichkeit einer Infektion durch die Milch der Muttertiere ist bisher nicht erwiesen. Sie muß aber sicherlich auch in Betracht gezogen werden. Schaaf (65) gelang die Isolierung von Paratuberkulosebakterien mehrfach aus den Euterlymphknoten erkrankter Schafe. Dunkin (17), Doyle (16) sowie Schaaf und Beerwerth (65) berichten über die Züchtung von Paratuberkulosebakterien aus der Milch infizierter Kühe.

Nicht zu vernachlässigen ist auch die intrauterine Infektion, der beim Rind nach Untersuchungen von Dunkin (17), Pearson und Mc Clelland (58), Lawrence (43), Doyle 1956 und 1958 (16), Schaaf und Beerwerth (65) sowie Beerwerth (3) erhebliche Bedeutung beigemessen werden muß. Die kongenitale Infektion bei Schafen wurde von Tamarin und Landau (73) beschrieben. Es gelang ihnen aus den Leberlymphknoten des Fetus eines erkrankten Schafes und aus der Uterusschleimhaut von einem weiteren erkrankten und von drei klinisch gesunden Schafen Paratuberkulosebakterien zu isolieren.

3. Klinische Diagnose

Über den klinischen Verlauf der Paratuberkulose herrscht weitgehend Übereinstimmung. Die Krankheit tritt vorwiegend bei Mutterschafen nach dem ersten bis dritten Lammen auf, also vorzugsweise dann, wenn die Tiere einer stärkeren Belastung durch Trächtigkeit und Laktation ausgesetzt sind (Tamarin und Mitarbeiter (73)). Ältere und jüngere Tiere erkranken relativ selten. Böcke und Hammel sah Behrens (4) nicht erkranken.

Borodenok (7) bemißt die Inkubationszeit nach künstlicher Infektion auf 55 bis 113, im Mittel 82 Tage. Diese Zahlen können sicherlich nicht ohne weiteres auf natürlich infizierte Tiere übertragen werden. Bei diesen beträgt die Anlaufzeit der Krankheit erwiesenermaßen häufig mehrere Jahre, da die Infektion vorzugsweise im Lammesalter erfolgt.

Wie bei den Rindern erkrankt auch bei den Schafen nur der kleinere Teil der infizierten Tiere an klinisch manifester Paratuberkulose (Taylor (74)).

Das Krankheitsbild selbst ist wenig charakterisch, die Tiere sind apathisch und liegen viel. Die Wolle ist trocken, das Vlies verliert seine Geschlossenheit, die Schafe magern ab, die Schleimhäute sind blaß. Am Kopf, im Kehlgang, an der Ober- und Unterlippe entstehen ödematöse Schwellungen. Der bei der Paratuberkulose des Rindes pathognostische, profuse Durchfall wird bei Schafen nicht beobachtet. Der Kot wird lediglich dickbreiig, nur in Einzelfällen tritt ausgesprochener Durchfall auf. Deutliche akute Krankheitserscheinungen sind selten (Behrens (4), Almejew (1), Tamarin und Mitarbeiter (73), Landau und Mitarbeiter (4o), Gasarch und Stschurewski (23)). Die wirtschaftlichen Verluste können, wie auch die Erfahrungen in Schottland und Island lehren, sehr beträchtlich sein, sie fallen aber in vielen anderen Ländern bisher kaum ins Gewicht. Es liegt darum nahe, den klinischen Ausbruch der Paratuberkulose des Schafes mit Umwelteinflüssen in Zusammenhang zu bringen. Die Masse der Erkrankungen fällt nach Behrens (4) in die Monate Januar, Februar und August, also in die Zeit der Winterfütterung, der Lammzeit und Laktation und in die Zeit der Umstellung auf die Stoppelweide. Eine Herabsetzung der Widerstandskraft durch Stoffwechsel- und Verdauungsstörungen, mineralstoffarme Fütterung vermögen zweifellos den klinischen Ausbruch und Verlauf der Krankheit erheblich zu beeinflussen (Behrens (4), Poddoubski (59)). Nach Feststellungen von Fouquet und Delanney (21) wirkt sich ein Phosphormangel besonders verhängnisvoll aus.

Die Krankheit endet fast immer tödlich. Sie ist nach Behrens (4) durch gute Fütterung und Stallhaltung vorübergehend günstig zu beeinflussen. Belastungen durch Trächtigkeit, Weidegang und Witterungsumschläge führen aber alsbald zu einem erneuten Aufflackern und zum Niederbruch.

Die Mortalität in einer infizierten Herde ist sehr unterschiedlich. Sie schwankt in der Ukraine zwischen 3 bis 26 % (Pashow (57)). Behrens (4) beobachtete in 2 Herden eine Sterblichkeit von 4 %, Sigurdsson 1960 (68) gibt eine Mortalität von 11,0 % und 8,5 % an.

4. Pathologisch-anatomische und histologische Diagnose

Grobsinnlich feststellbare spezifische Veränderungen finden sich im Darmkanal, am deutlichsten ausgeprägt im Endteil des Dünndarmes und im Hüftdarm. Nicht selten sind auch der Blinddarm und das Colon ergriffen. Die Schleimhaut ist in unterschiedlichem Maße verdickt und häufig in Längsfalten gelegt. Querfalten, wie sie beim Rind in der Regel anzutreffen sind, werden seltener gesehen. Die Oberfläche der Schleimhaut ist feucht-glänzend, samtartig von gelblich-weißer Farbe, häufig mit herdförmigen hyperämischen Bezirken durchsetzt. Die Darmwand selbst ist in unterschiedlicher Stärke verdickt, ödematös und oft von brüchiger Konsistenz. Die Darmserosa ist gleichmäßig glatt. Häufig ist eine Schwellung der subserösen Lymphgefäße festzustellen (Stamp und Watt (69), Behrens (4), Beerwerth mündliche Mitteilung 1964). Zuweilen fehlen selbst bei ausgeprägten klinischen Erscheinungen diese deutlichen Veränderungen. Statt dessen findet sich lediglich eine leichte Verdickung der Schleimhaut, die gelblich-grau gefärbt und mit einer glasig-schimmernden Schleimschicht bedeckt ist. Diese zweite Form der Paratuberkulose wird darum bei der Untersuchung häufig übersehen (Mc Ewen (47), Taylor (74)). Watt und Stamp (69) führen noch 2 weitere Krankheitsformen auf, die beide keine typischen Veränderungen der Darmschleimhaut erkennen lassen und einerseits durch eine sehr mürbe Darmwand, andererseits durch eine knotige Verdickung der Darmschleimhaut charakterisiert sind.

Wie bei der Paratuberkulose des Rindes sind auch bei der Paratuberkulose des Schafes regelmäßig die Darmlymphknoten mit ergriffen. Sie zeigen gewöhnlich das ausgeprägte Bild einer markigen Schwellung. Anders als beim Rind kommt es häufig zu Veränderungen in Form von verkästen und verkalkten verschieden großen Bezirken, die tuberkulösen Herden gleichen (Stamp und Watt (69), Behrens (4), Almejew (1), Gasarch und Stschurewski (23), Groth (25)).

Das histologische Bild der Paratuberkulose des Schafes gleicht weitgehend dem der Paratuberkulose des Rindes. Die normale Darmschleimhaut wird von einem Epitheloidzellgewebe durchsetzt und teilweise verdrängt. Die Entzündung kann auf die Muskularis und die Serosa übergreifen. Bei stärkeren Veränderungen werden nicht selten Riesenzellen vom Langhans- und Fremdkörpertyp gesehen. Daneben besteht gleichzeitig eine deutliche leukozytäre Infiltration (Mc Ewen (47), Stamp und Watt (69), Landau und Mitarbeiter (4o), Groth (25)). Die abführenden Lymphgefäße werden regelmäßig mit betroffen. Hier bilden sich spezifische Granulome und Emboli. Die regionären Lymphknoten werden von der verbreiterten Rindenschicht ausgehend mit Epitheloidzellwucherungen durchsetzt. Im Plasma der Zellen können Mykobakterien nachgewiesen werden. Riesenzellen vom Langhanstyp sind nicht sonderlich häufig. Das Epitheloidzellgewebe kann bis zum Hilus des Lymphknoten fortschreiten. Im Gegensatz zur Paratuberkulose des Rindes werden bei der Paratuberkulose des Schafes deutlich ausgeprägte nekrotische Veränderungen in den Darmlymphknoten recht häufig festgestellt. Sie entsprechen in ihrem Aufbau tuberkulösen Herden mit zentraler Verkäsung und Verkalkung. Sie werden abgegrenzt durch einen Epitheloidzellwall mit vereinzelten Riesenzellen, Lymphozyten und einer bindegewebigen Kapsel (Stamp und Watt 1954, Landau und Mitarbeiter 1959, Groth 1964).

Wenn auch die Krankheitsprozesse auf den Darm und seine Lymphknoten beschränkt bleiben, kommt es doch nicht selten zum Eindringen der Paratuberkulosebakterien in die Blutbahn, vornehmlich wohl über die abführenden Lymphgefäße via ductus thoracicus.

Weidlich 1954 fand beim Rind spezifische Veränderungen in den Lebervenen sowie in den Leber-, Bug- und Darmlymphknoten erkrankter Rinder (Stamp und Watt 1954 sahen epitheloide Herde in der Leber des Schafes, Groth 1964 fand Anzeichen für den Einbruch des spezifischen Granulationsgewebes in die Blutbahn. Er sah in einer Vene der Submukosa einige bakterienbeladene Makrophagen, allerdings wird auch von ihm die Tendenz zur lymphogenen Metastasierung in den Vordergrund gestellt.

5. Bakteriologische Diagnose

Für die Untersuchung klinisch verdächtiger Schafe ist die bakterioskopische Überprüfung von Kotproben von einiger Bedeutung. Ihre diagnostische Sicherheit wird bei der Paratuberkulose des Rindes nicht allzu hoch eingeschätzt. Beerwerth 1961 gibt aus Literaturstudien und eigenen Erfahrungen an klinisch kranken Tieren ihre Treffsicherheit mit etwa 33 % an. Sie sollte darum durch andere Untersuchungsmethoden ergänzt werden. Ihre Brauchbarkeit sinkt ohnedies bei klinisch gesunden, lediglich latent infizierten Tieren auf ein Minimum ab.

Der Wert der bakterioskopischen Untersuchungen von Kotproben krankheitsverdächtiger Schafe kann nach den wenigen Angaben im Schrifttum wohl noch nicht abschließend beurteilt werden. Behrens (4) gelang der Nachweis der Paratuberkulosebakterien im Kot bei 75 % der hochgradig erkrankten Schafe. Auch Angaben von Tamarin und Mitarbeitern (73), die bei 76 % der im Sektionsbefund positiven Schafe Paratuberkulosebakterien im Kot fanden, und Untersuchungsergebnisse von Schaaf (65) an 17 klinischen kranken Tieren,

davon 16 mit positivem Kotbefund, lassen eine positive Bewertung dieser Untersuchungsmethode zu, zumal dann, wenn geeignete Anreicherungsverfahren angewandt werden.

Von erheblicher, auch differentialdiagnostischer Bedeutung ist die bakterioskopische Untersuchung von Sektionsmaterial. In der Darmschleimhaut und den Darmlymphknoten paratuberkulöser Schafe lassen sich säurefeste Stäbchen in wechselnder, zumeist aber erheblicher Menge, nachweisen (Marsh (46), Beerwerth mündliche Mitteilung 1964, Stamp und Watt (69), Behrens (4), Tamarin und Mitarbeiter (73).

In verkästen Herden der Lymphknoten sind die Erreger bei vorgeschrittener Verkalkung häufig nicht mehr mikroskopisch zu finden (Stamp und Watt (62)).

Borodenok (7) glaubt eine ultravisible Form des Paratuberkulosebakteriums bei Schafen gefunden zu haben. Das Agens passierte Seitz-Filter und war für Lämmer pathogen. Er erklärt so die gelegentlich vorkommenden negativen bakterioskopischen Befunde von Präparaten aus der Darmschleimhaut einwandfrei an Paratuberkulose erkrankter Tiere. Diese filtrierbare Form des Erregers soll besonders im Frühstadium der Erkrankung im Darmkanal der infizierten Lämmer vorkommen.

Während die Feststellung der Paratuberkulose des Schafes am lebenden Tiere durch die klinische und die ergänzende bakterioskopische Untersuchung erhebliche Schwierigkeiten bereitet, darf die Sicherheit des Kulturversuches durchaus positiv beurteilt werden. Zur Züchtung des M. johnei sind heute vornehmlich 2 feste Nährböden in Gebrauch - der Eidotternährboden nach Finlayson und der Nährboden nach Dunkin. Mit dem ersteren, der in Großbritannien viel Verwendung findet, arbeitete Taylor 1945 und 1951 (75) sehr erfolgreich. Es gelang ihm, unter anderem auf diesem Nährboden auch die bisher nur beim Schaf nachgewiesene chromogene Variante des M. johnei zu isolieren. In Deutschland

widmete sich besonders das Staatliche Veterinäruntersuchungsamt in Arnsberg unter Leitung von Schaaf der Züchtung der Paratuberkulosebakterien. In umfangreichen Versuchen wurde der Nährboden nach Dunkin als am besten geeignet befunden. Die mit diesem Nährmedium erzielten Ergebnisse von Schaaf, Beerwerth und Grodde (65), E. Schaaf (66), Speer (71), Poggel (6o), Pöll (61), Schaaf und Beerwerth (65) und Beerwerth (3) erwiesen seine hohe Eignung bei der Paratuberkulose des Rindes. Er wurde auch zur Diagnose der Paratuberkulose des Schafes mit Erfolg eingesetzt. So gelang die Isolierung mehrfach aus Darmlymphknoten klinisch unverdächtiger Schlachtschafe. Aus 23 klinisch verdächtigen Tieren ließ sich M. Johnei aus dem Darm und den Darmlymphknoten, ferner bei 8 Tieren aus den Leber-, bei 7 aus den Darmbeinlymphknoten züchten. Bei 6 Tieren konnte der Erreger aus den Kniefalten-und bei 5 aus den Buglymphknoten isoliert werden. Er wurde ferner bei 4 Schafen in der Milz gefunden (Schaaf (65)).

Über ähnliche gute Ergebnisse der kulturellen Untersuchung berichten auch Tamarin und Landau (73). Sie züchteten u. a. Paratuberkulosebakterien aus der unveränderten Uterusschleimhaut erkrankter und klinisch gesunder Schafe sowie aus den Leberlymphknoten eines Schaffetus. Nach diesen Resultaten ist auch beim Schaf häufig mit einer hämatogenen Verbreitung der Paratuberkulosebakterien und mit einer intrauterinen Übertragung des Erregers zu rechnen. Offenbar liegen hier die gleichen Verhältnisse vor, wie sie von Schaaf und Beerwerth (65) bei der Paratuberkulose des Rindes beschrieben wurden.

Erwähnenswert ist bei einer kritischen Betrachtung der kulturellen Untersuchung auch ein von Tamarin (73) entwickeltes Objektträgerkulturverfahren. Organproben werden nach entsprechender Vorbehandlung in flüssigem Nährsubstrat auf einen Objektträger bebrütet. Nach 14 Tagen können die Präparate gefärbt und mikroskopiert werden. Auf den herkömmlichen Nährböden wurde ein Wachstum erst nach 2 Monaten sichtbar. Nach E. Schaaf (66) und Beerwerth (3) erbringt

allerdings auch der modifizierte Dunkin-Nährboden in Einzelfällen bereits nach etwa lo Tagen positive Ergebnisse.

Die Züchtung der Paratuberkulosebakterien aus dem Kot bereitet wegen der häufigen Verunreinigung durch unspezifische Keime und Schimmelpilze erhebliche Schwierigkeiten. Über gute Erfolge berichtet lediglich Cameron (9). Ihm gelang die Isolierung des M. johnei aus lo von 12 Rinderkotproben, die er mit Oxalessigsäure und Malachitgrün vorbehandelt hatte. Über die kulturelle Untersuchung von Schafkotproben liegen bisher keine Ergebnisse vor.

6. Tierversuch

Der Tierversuch ist für die Diagnose der Paratuberkulose ohne entscheidende Bedeutung. Kleine Laboratoriumstiere wie Mäuse, Meerschweinchen, Hamster, Kaninchen und Hühner zeigen keine grobsinnlichen Veränderungen außer wenig auffälligen Granulomen an der Impfstelle und gelegentlich geringgradigen Schwellungen der regionären Lymphknoten (Schaaf und Beerwerth (65), Beerwerth (3)). Der Tierversuch wird nur von wenigen Autoren positiv gewertet. Levi (44) infizierte Wühlmäuse oral und intraabdominal. Spezifische klinische Erscheinungen traten nicht auf. Es wurden aber in Leber, Milz, Lunge, Darm und Lymphknoten Epitheloidzellgranulome wie bei der Tuberkulose der Wühlmäuse erzeugt. Manchmal konnte auch die Ausscheidung des Erregers mit dem Kot nachgewiesen werden.

Untersuchungen von Hirch (3o) zeigten, daß bei Verwendung frisch isolierter Stämme regelmäßig eine Vermehrung der Paratuberkulosebakterien im Gewebe von Hamstern und Kaninchen festzustellen ist. Sie waren nach 25 Wochen im Darm nachzuweisen. Klinische Erscheinungen traten nicht auf.

Brotherstone und Gilmour (8) machen auf die Möglichkeit, empfängliche und resistente kleine Versuchstiere auszuwählen, aufmerksam. Sie sehen im Tierversuch eine Möglichkeit, die Wirksamkeit von Impfungen und Arzneimitteln

zu überprüfen. Als Indikator soll die Zahl der in der Darmschleimhaut der Versuchstiere vorgefundenen lebenden Paratuberkulosebakterien dienen.

Infektionsversuche an Lämmern verlaufen nicht selten, aber gewöhnlich erst nach mehreren oder vielen Monaten positiv (Beltschew (5), Brotherstone und Gilmour (8)). Sie sind darum für die Diagnose der Paratuberkulose ebenfalls kaum geeignet.

7. Serologische und allergische Diagnose

Nach den Angaben im Schrifttum erbringt die Komplementbindungsreaktion (KBR) auch bei der Paratuberkulose des Schafes verläßliche Resultate, wenn es sich um klinisch erkrankte oder verdächtige Tiere handelt. Sie wurde von Sigurdsson (68) in großem Maße eingesetzt. Er benutzte dabei ein aus der Darmschleimhaut gewonnenes Antigen. Die KBR hatte gegenüber der allergischen Probe den Vorteil, früher positiv zu werden und bis zum Ende der Erkrankung positiv zu bleiben. Falsch positive Reaktionen werden nur bei 2 % der gesunden Tiere festgestellt. Sigurdsson hält die Gewinnung spezifischer Antigene für wichtig, da - wie beim Rind - positive Reaktionen auch durch andere Mycobakterien hervorgerufen werden können. Nach Chandler (1o) bringt die von ihm entwickelte Mikro-KBR auch bei Schafen gute Ergebnisse. Nennenswert sind auch die Resultate von Tamarin und Mitarbeiter (73). Sie konnten durch die serologische Reaktion 91 % der klinischen Fälle bestätigen. Die Kombination der KBR mit der bakterioskopischen Untersuchung des Kotes erbrachte eine praktisch loo %ige diagnostische Sicherheit. In infizierten Herden wurden 75 % der im vorklinischen Stadium befindlichen Tiere erfaßt. Allerdings wurde auch bei 31 % der Schafe ein positives Ergebnis erzielt, bei denen der Nadhweis der Infektion durch die bakteriologische Untersuchung nicht gelang. Nach Landau und Mitarbeitern (4o) bewährte sich die KBR bei Reihenuntersuchungen. Als Grundlage

für die Tilgung der Seuche war sie allerdings nicht geeignet, da nach mehrfacher Wiederholung der Untersuchung und nach jeweiliger Schlachtung der Reagenten immer wieder neue Reaktionen innerhalb der Herden auftraten. Diese Ergebnisse stimmen voll und ganz mit denen von Schaaf und Beerwerth (65) für die Paratuberkulose des Rindes getroffenen Feststellungen überein.

Den recht hohen Wert der KBR bei klinisch verdächtigen Tieren stellt auch Beltschew (5) heraus. Klinisch kranke Tiere reagieren fast regelmäßig positiv.

Auch der allergischen Untersuchung wird von verschiedenen Seiten einige Bedeutung beigemessen. Brauchbar sind Geflügeltuberkuline und Johnine aus verschiedenen Paratuberkulosestämmen. Sigurdsson (68) dagegen hält die allergische Untersuchung in der Praxis für unsicher, da die Reaktion oft erst bei fortgeschrittener Krankheit auftritt und im Endstadium wieder negativ ausfallen kann. Dazu sind falsch positive Reaktionen nicht selten. Auch Landau und Mitarbeiter (4o) messen der allergischen Probe nur einen geringen Wert bei. Sie ziehen die KBR vor.

Behrens (4) hält auf Grund der Untersuchungen von Mc Ewen 1935 und 1939 (47) ebenfalls die allergische Untersuchung mittels Johnin und Geflügeltuberkulin für unzuverlässig. Während bei frischen Infektionen starke Reaktionen zu verzeichnen sind, werden ältere Fälle und Niederbruchsformen nur geringgradig oder gar nicht angezeigt.

Beltschew und Mitarbeiter (5) stellten fest, daß das Geflügeltuberkulin bei Schafen nicht geeignet sei, da auch gesunde Tiere positiv reagieren können. Scharow und Gasarch (67) bewerten dagegen die allergische Untersuchung positiv, wenn sie als doppelte intrakutane Probe ausgeführt wird.

Marsh (46) versuchte ohne Erfolg mit Hilfe der allergischen Untersuchung die Tilgung in infizierten Herden durchzuführen. Die Sanierung gelang nur durch Abschlachtung des verseuchten Bestandes mit anschließendem Nauaufbau. Er betont, daß wahr-

scheinlich durch unspezifische Mycobakterien bedingte Fehlergebnisse nicht selten sind. Gute Ergebnisse werden hingegen durch die kombinierte Anwendung der KBR und der allergischen Probe erzielt. Auf diese Weise konnte zumindest die Seuchenfreiheit festgestellt bzw. der Tatbestand der Infektion gesichert werden. Untersuchungen von Landau und Mitarbeitern (4o) mittels des allergischen Tests und der KBR ergaben, daß der Prozentsatz der infizierten Tiere auch dann erheblich sein kann, wenn klinische Erkrankungen innerhalb der Herden nur selten auftreten. Beide Reaktionen verliefen nur bei einem Teil der infizierten Tiere positiv. Fehlreaktionen waren besonders bei der allergischen Probe häufig.

8. Bekämpfung der Paratuberkulose

Da therapeutische Versuche bei der Paratuberkulose bisher nie zur Heilung sondern nur zu einer vorübergehenden Besserung des Krankheitszustandes führten, stehen prophylaktische Maßnahmen im Vordergrund des Interesses. Hierher gehören die Tilgung und , wo diese aus wirtschaftlichen Gründen nicht angezeigt ist, die Immunisierung mit spezifischen Antigenen. Die starke Verbreitung der Paratuberkulose des Schafes in Island führte aus diesen Gründen zur Entwicklung einer aktiven Immunisierung. Versuche mit einer nach Vallee und Rinjard 1934 und 1956 (77) entwickelten Vakzine zeigten nach Sigurdsson 1952 (68) gute Ergebnisse. Der in Mineralöl suspendierte Impfstoff war hochwirksam. Von 289 aus verseuchten Beständen stammenden und vakzinierten Lämmern erkrankte keines. Lediglich bei der Schlachtung zeigten vier Tiere pathologisch-anatomische Veränderungen. Von den Kontrollen hingegen starben zahlreiche Tiere. Andere überlebten, wiesen aber hinterher bei der Fleischbeschau pathologisch-anatomische Erscheinungen auf.

Sigurdsson 196o (68) berichtet, daß es durch die Schutzimpfung gelang, die Mortalität von 11 % auf o,8 % und in einer weitere Versuchsgruppe von 8,5 % auf o,5 % zu drücken. Diese günstigen Ergebnisse waren der Anlaß, über 45o ooo Schafe zu immunisieren. Eine einmalige Gabe von 1 ml des Impfstoffes hat sich in der Praxis gut bewährt.

Auch Landau und Mitarbeiter (4o) halten die Schutzimpfung überall dort für die Methode der Wahl, wo die Paratuberkulose der Schafe wirtschaftliche Bedeutung hat, da ein wirksames Mittel zur Tilgung der Krankheit bisher nicht zur Verfügung steht.

Die von Marsh (46) praktizierte Ausmerzung ganzer Herden wird wohl nur in ganz wenigen Ausnahmefällen gerechtfertigt sein.

Behrens (4) hebt unter den prophylaktischen Maßnahmen die ausgeglichene Fütterung hervor.

9. Differentialdiagnose

Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist nach dem Schrifttum hinsichtlich des pathologischen-anatomischen, histologischen, bakterioskopischen und kulturellen Befundes die allgemein als selten angesehene Tuberkulose des Schafes. Sie wird nach Pallaske (55) und Hübner (36) in Deutschland bei o,2 % der Schlachtschafe festgestellt. Gegenüber älteren Untersuchungen von Klimmer (37) und Oppermann (56) ist ein leichter Anstieg der Tuberkulose zu verzeichnen.

Bisher wurden das Mycobakterium bovis, das Mycobakterium avium und das Mycobakterium tuberculosis ermittelt. Der Erreger der bovinen Tuberkulose wurde von Mc Fadyean 19oo und 19o2 (48), von Jowett (35), von Ciuca (12), Carmichael (11), Francis (22) und Queisser (62) festgestellt.

Auch das Mycobakterium avium wird als Erreger der Schaftuberkulose genannt (Hutyra-Marek Manninger (34), Oppermann (56), Harshfield und Roderick (27), Harshfield, Roderick und Hawn (27), Creech (13), Francis (22)).

Selten wird das Mycobakterium tuberkulosis aus tuberkulösen Veränderungen von Schafen gezüchtet (van Es (78), Carmichael (11), Mantovani (45), Francis (22)).

C. Eigene Untersuchungen

I. Untersuchungsmaterial und Methodik

Um einen Überblick über die Verbreitung der Paratuberkulose der Schafe in Westdeutschland zu gewinnen, entnahm ich in einer vorwiegend Schafe verarbeitenden Großschlächterei Blutproben, Teile des Hüftdarms und die zugehörigen Lymphknoten von 55o Schlachtschafen. Zur Feststellung der Paratuberkulose bediente ich mich der klinischen, pathologisch-anatomischen, der kulturellen und serologischen Methodik sowie des Tierversuches. Eine eingehende klinische Untersuchung war wegen des Betriebsablaufes in der Schlächterei nicht möglich. Ich habe mich daher auf die Feststellung des Ernährungszustandes der Tiere, ihr Verhalten sowie das Vorliegen von Lahmheiten und Durchfall beschränken müssen.

Blutproben, Darmteile und Darmlymphknoten jedes Tieres wurden mit gleichen Nummern versehen. Die Hüftdarmteile öffnete ich zur pathologisch-anatomischen Untersuchung an Ort und Stelle. Die Darmlymphknoten wurden dann im Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt in Münster kulturell auf Dunkin-Nährböden in der Modifikation von E.Schaaf (66) geprüft. Grobsinnlich verdächtige Lymphknoten wurden auch bakterioskopisch und histologisch untersucht. Die Blutproben testete ich in der Komplementbindungsreaktion mit dem von Schaaf und Beerwerth (65) vereinfachten und verbesserten Verfahren von Hole (31).

Die Herstellung des Nährbodens geschah nach der von E.Schaaf (66) beschriebenen Methode. Er setzt sich wie folgt zusammen:
loo ccm Leberextrakt nach Laidlaw, lo ccm Glyzerin, 13o ccm Dotter und Eiweiß von 3 frischen, großen Hühnereiern, 5 g Timotheebakterien und 5 ccm einer 2 %igen wässrigen Malachitgrünlösung.

Für die Erzielung eines guten Nährmediums sind die Qualität des Leberkochextraktes und der Eier von entscheidender Wichtigkeit. Der Leberextrakt nach Laidlaw muß aus den Lebern von mehreren Tieren hergestellt werden, da erfahrungsgemäß die Lebern von einzelnen Tieren mehr oder weniger gut oder in Einzelfällen gar nicht geeignet sind. Die Eier müssen absolut frisch, keinesfalls älter als 2 bis 3 Tage sein. Sie werden mit Wasser und Seife gründlich abgebürstet, mit Spiritus abgerieben und getrocknet. Die Eier werden mit einem sterilen Instrument aufgeschlagen und in einen sterilisierten, mit Glasperlen versehenen Schüttelkolben gegeben. Nach kräftigem Schütteln werden dann der Leberextrakt, die Timotheebakterien, das Glyzerin und die 2 %ige Malachitgrünlösung hinzugefügt. Die Abfüllung muß peinlich steril erfolgen. Für ein Reagenzröhrchen werden etwa 7 bis 8 ccm Nährbodenmasse benötigt. Das Erstarren erfolgt bei Schräglagerung im Wasserbad bei 90 °. Die Erstarrungszeit beträgt etwa 2 1/2 Stunden. Es ist zweckmäßig, während des Erstarrens von Zeit zu Zeit die Festigkeit des Nährbodens zu überprüfen. Er ist dann als optimal anzusehen, wenn er eine gelbgrünliche Farbe zeigt und bei leichtem Druck mit einer Öse aufgerauht werden kann.

Zur kulturellen Untersuchung eignen sich nur bei der Fleischbeschau nicht angeschnittene Lymphknoten, da anderenfalls eine Übertragung von Paratuberkulosebakterien durch das Fleischbeschaumesser nicht auszuschließen ist. Die von mir entnommenen Lymphknoten wurden einzeln in Pergamenttüten verpackt und dann im Laboratorium des Staatlichen Veterinäruntersuchungsamtes auf sterilen Tabletts vom anhaftenden Fett befreit, darauf abgeflammt und mit sterilisierten Instrumenten in dünne Scheiben zerschnitten, um ggf. pathologisch-anatomische Veränderungen feststellen zu können. Sie wurden dann in sterilen Porzellanschalen unter Zusatz von geglühtem Seesand der Firma Merck zerrieben. Die Abtötung der Begleitbakterien erfolgte

mit 5 %iger Oxalsäure, die unter ständigem Rühren hinzugefügt wurde. Das Gemisch blieb eine halbe Stunde stehen, wurde dann in ein Zentrifugenglas dekantiert und eine halbe Stunde bei 3000 U/min zentrifugiert. Danach wurde die Oxalsäure abgegossen und das saure Sediment auf je 3 Nährbodenröhrchen verimpft. Je Röhrchen wurde eine große Öse Material so kräftig eingerieben, daß der Nährboden aufgerauht wurde. Die durch das saure Impfmaterial entstehende dunkelgrüne Verfärbung der Nährbodenoberfläche verliert sich in ein bis zwei Tagen wieder. Ein Teil der Röhrchen wurde mit durchlöcherten Gummistopfen der Firma W e n d t , Berlin, der Rest mit Zellstoffstopfen und paraffiniertem Seidenpapier nach der Methode von Euler (19) verschlossen. Der Verschluß mit durchlöchertem Gummistopfen erwies sich dem Verschluß nach Euler eindeutig überlegen. Die Luftzuführung war ausreichend, Schäden durch Austrocknung, die bei dem Verschluß nach Euler im geringen Umfang zu verzeichnen waren, traten nicht auf. Diese Tatsache ist bei der erforderlichen langen Bebrütung von einer nicht unerheblichen Bedeutung. Die Kulturröhrchen wurden drei Monate lang wöchentlich einmal durchgesehen. Bewachsene Kulturen wurden zur Differenzierung auf Petragnani-Nährböden nach Witte mit und ohne Glyzerin, sowie auf weitere Dunkin-Nährböden verbracht und im Tierversuch an Meerschweinchen und Kaninchen überprüft. Auf den Einsatz von Hühnern wurde bewußt verzichtet, da diese zu sehr zu Spontaninfektionen neigen, wenn eine Materialprobe zufällig Geflügeltuberkelbakterien enthält. Bei nicht eindeutigem Ergebnis ließ ich dem Tierversuch nochmals einen Kulturversuch folgen.

Die KBR wurde nach dem im Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt in Arnsberg modifizierten Verfahren von Hole (31), das das von Speer (71), Poggel (60) und Pöll (61) eingehend beschrieben wurde, durchgeführt.

Die Blutprobenentnahme erfolgte bei der Schlachtung. Die Blutproben wurden am Tage nach der Entnahme 5 Minuten lang bei 3ooo U/min zentrifugiert, die so erhaltenen Seren im Verhältnis 1 : 5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Die Inaktivierung erfolgte bei 60 ^{o} C für 30 ' im Wasserbad. Von dem verdünnten und inaktivierten Serum wurden o,4 ccm zum Ansatz der Reaktion gebraucht.

Als Antigen verwandte ich den englischen Paratuberkulosebakterienstamm E II. Die Anzüchtung erfolgte auf dem flüssigen synthetischen Nährboden nach Long:

Asparagin	5 g
KH_2PO	3 g
Ammoniumzitrat	5 g
Magnesiumsulfat	1 g
Natriumkarbonat (Anhydrid)	o,9 g
Eisenammoncitrat	o,o5 g
Glycerin	4o,o ccm
aqua dest. ad	1ooo,o ccm

Der sterilisierte Nährboden wurde in Erlenmeyerkolben abgefüllt, mit feinen Häutchen von Schwimmkulturen beimpft und ca. 8 Wochen lang bebrütet. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die gut bewachsenen Kulturen eine Stande lang im Dampftopf sterilisiert und der Inhalt filtriert. Die auf dem Filterpapier verbleibenden Paratuberkulosebakterien wurden mehrmals mit destilliertem Wasser und abschließend einmal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Darauf wurde die Bakterienmasse an der Luft getrocknet. Zur Herstellung einer Stammlösung wurden die Paratuberkulosebakterien dann in o,5 %iger Karbol-Kochsalzlösung aufgeschwemmt und intensiv im Homogenisator bearbeitet. Das Homogenisat wurde dann weiter mit o,5 %iger Karbol-Kochsalzlösung verdünnt, bis es eine etwa der Milch entsprechende Dichte hatte. Die Bearbeitung des Antigens im Homogenisator führt zur Zertrümmerung eines Teils der Bakterien und zu einer

erheblichen Steigerung der Wertigkeit. Sie erlaubt es, höhere Antigen-Verdünnungen zu verwenden, so daß die bei stärkeren Konzentrationen durch das Antigen bedingten Trübungen weitgehend vermieden werden. Die Stammlösung kann im Kühlschrank lange Zeit ohne Wertigkeitsverlust aufbewahrt werden.

Das Antigen war frei von hemmenden Substanzen. Es wurde zur Auswertung mit negativen und positiven Seren in fallender Verdünnung angesetzt. Der Endtiter des Antigens lag bei 1 : 4oo. Optimal war die Verdünnung 1 : 2oo, die für meine Untersuchungen als Gebrauchsverdünnung gewählt wurde.

Als Ambozeptor verwandte ich das staatlich geprüfte, hammelblutlösende Kaninchen-Antiserum der Behringwerke mit einem Titer von 1 : 4ooo in 4-fach lösender Dosis.

Hammelblut wurde steril entnommen und in einem mit Glasperlen versehenen Erlenmeyerkolben durch kräftiges Schütteln defibriniert. Nach Filtration wurde das Blut zentrifugiert und das Serum mit der Wasserstrahlpumpe entfernt. Die roten Blutkörperchen wurden dann mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, daß eine 2 %ige Aufschwemmung entstand. In diese Aufschwemmung wurde die gleiche Menge der Ambozeptorverdünnung von 1 : looo gegeben und das Ganze gut vermischt. Anschließend wurde das hämolytische System zur Sensibilisierung für 3o Minuten in ein Wasserbad von 37 ^{o} C verbracht.

Als Komplement diente das konservierte Meerschweinchenserum der Behringwerke in einer Verdünnung von 1 : 1o, nachdem Versuche mit dem im Untersuchungsamt verwendeten Frischkomplement mehrfach zu nicht befriedigenden Resultaten Anlaß gaben.

Die Vorauswertung wurde mit o,o5 bis o,15 des 1 : 1o verdünnten Komplements steigend um je o,o1 ccm ohne Antigen und Serum zur Ermittlung des ungefähren Titers durchgeführt.

Der Gebrauchstiter wurde dann auf folgende Weise ermittelt: Je ein positives und negatives, inaktiviertes und 1 : 5 verdünntes Serum wurden mit Antigen und mit den in der Vorauswertung um den Mittelwert liegenden Komplementverdünnungen beschickt. Der Mischung wurde dann, nachdem sie 2o Minuten lang bei 37 ^{o} C im Wasserbad gehalten wurde, das hämolytische System zugefügt. Nach weiteren 2o Minuten im Wasserbad wurden die erzielten Reaktionen beurteilt. Als Gebrauchsdosis wählte ich die Komplementmenge, die eine vollständige Lösung bei negativem Serum und gleichzeitig eine stark positive Reaktion bei positivem Serum aufwies.

Zur diagnostischen Untersuchung wurden verwandt:

o,4 ml des 1 : 5 verdünnten, bei 6o ^{o} C eine halbe Stunde lang inaktivierten Serums, o,4 ml des 1 : 2oo verdünnten Antigens und o,4 ml eines die in der Auswertung bestimmte Komplementdosis enthaltenden Gemisches von Komplement und physiologischer Kochsalzlösung. Das Gemisch wurde zur Bindung des Komplements für 2o Minuten in ein Wasserbad von 37 ^{o} C gestellt. Dann wurden o,8 ml des hämolytischen Systems hinzugegeben, das Ganze gut durchgeschüttelt und weitere 2o Minuten im Wasserbad belassen. Dann wurden die Proben vorläufig abgelesen. Die endgültige Beurteilung erfolgte nach 18-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Innerhalb dieser Zeit waren nicht aufgelöste rote Blutkörperchen vollständig sedimentiert und unspezifische Hemmungen bis auf wenige Ausnahmen verschwunden.

Positive und zweifelhafte Proben wurden zur Bestimmung des Endtiters, beziehungsweise zur Klärung der Spezifität ein zweites Mal untersucht.

Als positiv beurteilt wurden nur solche Proben, die eine vollständige oder nahezu vollständige Hemmung der Hämolyse zeigten (++++ und +++ / ++++). Als zweifelhaft wurden Proben mit einer 75 %igen Hemmung der Hämolyse, als negativ alle Proben mit einer vollständigen oder nur 25- und 5o %igen Hämolyse gewertet.

II. Untersuchungsergebnisse

1. Klinische Untersuchung

Durch die klinische Untersuchung konnten bei keinem der 550 überprüften Schlachtschafe pathognostische Symptome festgestellt werden. Die Tiere befanden sich durchweg in einem guten, zum Teil sogar sehr guten Nährzustand.

2. Pathologisch-anatomische Untersuchung

Alle Tiere waren nach dem Ergebnis der Fleischbeschau frei von Tuberkulose. Grobsinnlich sichtbare, für Paratuberkulose sprechende Veränderungen des Darmes sah ich lediglich bei einem Schaf (lfd. Nr. 261). Bei diesem Tier war die Wand des Dünndarmes, besonders die des Hüftdarmes, verdickt. Unter der Serosa traten einige Lymphgefäße deutlich bis stricknadelstark in Erscheinung. Nach dem Eröffnen des Darmes wurde die gelblich glänzende, in Längsfalten gelegte, mit hyperämischen Bezirken durchsetzte Schleimhaut sichtbar. Der Dünndarminhalt bestand vornehmlich aus zähem, der Mucosa anhaftendem, mit Futterpartikeln durchsetztem Schleim. Die beschriebenen Veränderungen setzten sich in den Blinddarm und in geringerem Maße bis in den Anfangsteil des Colon fort. Der Inhalt des Dickdarms war dickbreiig, der des Mastdarmes nicht geballt. In den Darmlymphknoten, von denen mehrere fast Walnußgröße erreichten, fanden sich bis erbsengroße, verkäste, teilweise verkalkte Herde. Das restliche Lymphknotengewebe war von brüchig-speckiger Konsistenz, die Schnittfläche feucht und glänzend. Bakteriologisch ließen sich zahlreiche, kurze, säurefeste Stäbchen nachweisen.

Das histologische Bild entsprach demjenigen tuberkulöser Herde mit zentraler Nekrose und Verkalkung, abgegrenzt durch einen Wall von Epitheloidzellen und Lymphozyten, in dem ganz vereinzelt Riesenzellen vom Langhanstyp eingelagert waren

Die Herde waren jeweils durch eine dünne, bindegewebige Kapsel von der Umgebung abgegrenzt. Außer diesen deutlich markierten Herden fanden sich umfangreiche rein produktive Eiptheloidzellwucherungen, die vornehmlich die Rindenschicht der Lymphknoten durchsetzten, aber an einzelnen Stellen bis ins Lymphknotenmark vordrangen.

Ähnliche, allerdings rein produktive Veränderungen waren in den Darmlymphknoten eines weiteren Schafes (Nr. 41) festzustellen. Einzelne Lymphknoten dieses Tieres, das im Darm keine Abweichung von der Norm zeigte, waren bis kastaniengroß, von brüchiger Konsistenz, die Schnittfläche feucht glänzend, mit hyperämischen Bezirken in der Markschicht. Die bakterioskopische Untersuchung verlief negativ. Histologisch wurden von tuberkulösen Herden nicht unterscheidbare, mit einzelnen Riesenzellen durchsetzte Epitheloidzellwucherungen festgestellt.

Bei zahlreichen anderen Schafen sah ich in den Darmlymphknoten zum Teil massenhaft miliare bis erbsengroße, stark verkalkte Herde von grünlich-brauner Farbe. Bakterioskopisch konnten in diesen Lymphknoten säurefeste Stäbchen niemals nachgewiesen werden. Durch die histologische Untersuchung ließ sich die vermutete parasitäre Genese dieser Veränderungen erbringen.

3. Kulturelle Untersuchung

Die Kulturversuche wurden nach einer drei Monate langen Bebrütung abgeschlossen. Auf diese Weise sollte auch ein verzögertes Wachstum nach Möglichkeit noch erfaßt werden. Die verwendeten Nährböden waren von guter Qualität. Bei parallel laufenden Kulturversuchen mit Material von paratuberkulösen Rindern wurde frühestens nach 14 Tagen, spätestens nach 49 Tagen makroskopisch sichtbares Wachstum erzielt.

Wegen Verunreinigung hauptsächlich durch Schimmelpilze fielen 24 (4,4 %) von 55o Kulturversuchen aus. Zur Auswertung verblieben damit 526 kulturelle Untersuchungen, deren Ergebnisse in folgender Tab. 1 zusammengefaßt sind.

Tabelle 1 Ergebnisse der Kulturversuche mit Hüftdarmlymphknoten von 512 Schlachtschafen

lfd. Nr.	path. anat. Befund	Erstes Wachstum nach Tagen	Ergebnis
261	positiv	35	M. johnei
269	negativ	55	M. johnei
41	positiv	39	M. avium
251	negativ	28	M. avium
252	negativ	28	M. avium
453	negativ	45	M. avium
279	negativ	28	M. phlei

Nach dieser Aufstellung konnten 2 mal (o,4 %) Paratuberkulosebakterien und viermal (o,8 %) aviäre Tuberkelbakterien isoliert werden. Makroskopisch sichtbares Wachstum zeigte sich bei den Paratuberkulosestämmen nach 35 bzw. nach 55 Tagen. Die 4 in ihrer Wuchsform aviären entsprechenden Stämme ließen nach 28 bis 45 Tagen Wachstum erkennen. Wenn auch die Prüfung der Kulturröhrchen nach Ablauf von 8 Wochen immer erfolglos blieb, sollte nach den Erfahrungen anderer Autoren, wie Poggel (6o) und Pöll (61), die in Einzelfällen noch nach 8o und 92 Tagen positive Ergebnisse erzielten, eine Bebrütungszeit von 3 Monaten immer eingehalten werden.

Die beiden mit Paratuberkulose behafteten Schafe entstammten einer Herde aus dem Kreise Euskirchen. Zwei der vier Schafe mit aviärer Tuberkulose kamen aus einer anderen Herde des gleichen Kreises. Je ein weiteres waren aus den Kreisen Husum und Grevenbroich zur Schlachtung angeliefert worden.

Die isolierten Stämme wurden zur Differenzierung auf Tuberkelbakteriennährböden nach Witte mit und ohne Glyzerin, sowie nochmals auf Paratuberkulosenährböden nach Dunkin verbracht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung finden sich in der Tab. 2.

Tabelle 2 Kulturelle Differenzierung von 7 aus den Hüftdarmlymphknoten von Schlachtschafen gezüchteten Stämmen

Tgb.Nr.	Nährböden Witte mit Glyzerin	Witte ohne Glyzerin	Dunkin	Ergebnis
261	-------	------	+++	M. johnei
269	-------	------	+++	M. johnei
41	+++	++	+++	M. avium
251	+++	++	+++	M. avium
252	+++	++	+++	M. avium
453	+++	+++	+++	M. avium
279	+++	+++	+++	M. phlei

Die beiden Paratuberkulosebakterienstämme zeigten auf den Tuberkelbakteriennährböden nach Witte auch nach einer Bebrütungsdauer von 8 Wochen kein Wachstum, während sie sich auf dem Nährboden nach Dunkin üppig entwickelten. Die vier wie aviäre Stämme wachsenden Kulturen entwickelten sich dagegen auf dem glyzerinhaltigen Nährboden nach Witte mindestens ebenso stark wie auf dem Nährboden nach Dunkin. Die Entwicklung auf dem glyzerinfreien Nährboden nach Witte war dagegen etwas geringer.

Der Stamm Nr. 279 trat in der Erstisolierung nur als Einzelkolonie in Erscheinung. Er bildete in der Dunkelheit ein intensiv ocker-gelbes Pigment und wuchs auf allen drei Nährböden nach wenigen Tagen üppigst. Der Verdacht, daß es sich um einen säurefesten Saprophyten, der als Verunreinigung des Nährbodens zu werten ist, handeln müsse, bestätigte sich durch die Kultur auf Schrägagar. Auch auf diesem für pathogene Mycobakterien ungeeigneten Nährboden entwickelte er sich in wenigen Tagen zu einem dicken, etwas feucht-schmierigen Belag.

4. Tierversuche

Die 7 isolierten Stämme wurden im Tierversuch an Kaninchen und Meerschweinchen getestet. Der Meerschweinchenversuch verlief mit den 2 Paratuberkulosestämmen negativ. Bei den mit aviären Tuberkelbakterien infizierten Meerschweinchen

waren die regionären Kniefaltenlymphknoten geschwollen. Sie zeigten histologisch das Bild einer produktiven Tuberkulose.

Die mit den zwei Paratuberkulosebakterienstämmen intravenös infizierten Kaninchen blieben in der Beobachtungszeit von 8 Wochen klinisch gesund. Nach der Tötung ließen sich grobsinnlich pathologisch-anatomische Veränderungen nicht ermitteln. Auch die histologische Untersuchung verlief negativ. Lediglich in der Leber fanden sich vereinzelt submiliare Epitheloidzellherde.

Die mit den 4 aviären Stämmen intravenös infizierten Kaninchen starben nach schnellem Gewichtsverlust innerhalb von 3 Wochen unter den Erscheinungen einer tuberkulösen Septikämie (Typ Yersin). Im Sektionsbild imponierten besonders die starke Schwellung der Milz und Leber. Histologisch ließ sich in diesen Organen nur noch wenig des ursprünglichen Gewebes erkennen, es war fast vollständig durch mit Riesenzellen durchsetzte Epitheloidzellwucherungen verdrängt. Diese waren vollgestopft mit säurefesten Stäbchen. Weniger umfangreich waren die tuberkulösen Veränderungen in Lunge und Niere. Auch der Gehalt dieser Organe an Tuberkelbakterien war wesentlich geringer.

Das mit dem als säurefester Saprophyt anzusehenden Stamm 279 geimpfte Kaninchen blieb gesund und wies bei der Zerlegung weder makroskopisch noch mikroskopisch sichtbare Veränderungen auf.

5. Komplementbindungsreaktion

Die Durchführung der Komplementbindungsreaktion bereitete bei den Seren der untersuchten Schafe keine Schwierigkeiten. Nur 14 von 55o Blutproben waren wegen Eigenhemmung nicht zu beurteilen. Der Ausfall der Reaktion war recht klar. Ich führe diesen Umstand vor allem auf das gute Antigen aus dem Stamm E II und das verwendete Komplement zurück, das sich als hochwertig und sehr reaktionssicher herausstellte.

Insgesamt reagierten 19 (3,5 %) Seren positiv, davon 3 Seren mit einem Titer von 1 : 2o (++++), 12 Seren mit einem Titer von 1 : 1o (++++) und 6 Seren mit einem Titer von 1 : 5 (++++). Nach den Erfahrungen von Speer (71), Poggel (6o), Pöll (61) sowie Schaaf und Beerwerth (65) durfte im Rahmen dieser Reihenuntersuchungen die diagnostische Sicherheit der KBR von vorneherein nicht zu hoch eingeschätzt werden. Diese Annahme wurde durch den Vergleich der kulturellen und serologischen Untersuchung, wie die Tab. 3. zeigt, vollauf bestätigt.

Tabelle 3 Vergleich der Ergebnisse der Kulturversuche mit den Resultaten der Komplementbindungsreaktion

Tgb. Nr.	Kulturversuch	KBR-Titer
3o	negativ	1 : 5 ++++
41	M. avium	negativ
89	negativ	1 : 1o ++++
111	negativ	1 : 2o ++++
123	negativ	1 : 5 ++++
132	negativ	1 : 1o ++++
149	negativ	1 : 1o ++++
15o	negativ	1 : 1o ++++
166	negativ	1 : 2o ++++
198	negativ	1 : 1o ++++
251	M. avium	1 : 1o ++++
252	M. avium	negativ
261	M. johnei	1 : 5 ++++
269	M. johnei	1 : 1o ++++
341	negativ	1 : 1o ++++
352	negativ	1 : 1o ++++
375	negativ	1 : 1o ++++
387	negativ	1 : 2o ++++
414	negativ	1 : 1o ++++
44o	negativ	1 : 1o ++++
453	M. avium	negativ
518	negativ	1 : 5 ++++

Nach diesem Ergebnis reagierten beide Schafe, aus deren Darmlymphknoten Paratuberkulosebakterien gezüchtet wurden, und eines von 4 Schafen mit aviärer Tuberkulose in der KBR positiv. Drei mit aviären Tuberkelbakterien behaftete Tiere reagierten nicht. Aus 16 positiv reagierenden Tieren konnten weder Paratuberkulosebakterien noch andere Mycobakterien isoliert werden. Damit ist wie bei Rindern so auch bei Schafen mit zahlreichen unspezifischen Reaktionen zu rechnen, wenn die KBR zu Reihenuntersuchungen in klinisch-unverdächtigen Herden eingesetzt wird. Ihre höhere Reaktionssicherheit in verseuchten Beständen und ihre diagnostische Bedeutung zur Erhärtung des klinischen Verdachts sollen damit nicht in Zweifel gezogen werden. Beachtlich ist, daß die festgestellten, vermutlich unspezifischen Reaktionen auch höhere Titerbereiche umfassen. Die gleiche Beobachtung machten auch Poggel (6o) bei Untersuchungen an Schlachtkälbern und Pöll (61) bei der serologischen und kulturellen Prüfung von Schlachtrindern.

Die Häufigkeit der unspezifischen Reaktionen war bei jungen und alten Schafen ungefähr gleich. Von 255 Alttieren reagierten drei spezifisch und 8 unspezifisch. Von 295 Jungtieren keines spezifisch und 8 unspezifisch.

D. Diskussion der Ergebnisse

Während die Bedeutung der Paratuberkulose des Rindes als recht verlustreiche Stallenzootie in den letzten Jahren klar erkannt wurde, liegen bisher nur wenige Untersuchungen über die Verbreitung der Paratuberkulose der Schafe in Deutschland vor. Diese Tatsache ist sicherlich in erster Linie durch die in Deutschland nur geringe wirtschaftliche Bedeutung dieser Krankheit bedingt. Ihre Erkennung macht dazu noch recht erhebliche Schwierigkeiten. Die klinischen Symptome sind durchaus nicht spezifisch. Bei der Fleischbeschau werden geringere pathologisch-anatomische Veränderungen leicht übersehen oder verkannt.

Aus diesen Gründen bietet sich zur Ermittlung der Verbreitung der Paratuberkulose des Schafes das Kulturverfahren mit einem geeigneten Nährmedium an. In der vorliegenden Arbeit wurde der von E. Schaaf (66) modifizierte Nährboden nach Dunkin angewandt, der sich bei der Anzüchtigung von Paratuberkulosebakterien aus Material von Rindern und Schafen bestens bewährt hat (E. Schaaf (66), Beerwerth (3), Schaaf (65). Dieser Nährboden erbrachte auch im Rahmen dieser Arbeit bei mit Material von paratuberkulösen Rindern durchgeführten Kontrollen sehr gute Ergebnisse. Die kulturelle Untersuchung bietet den besonderen Vorteil, auch nur latent infizierte Tiere mit hoher Sicherheit zu erfassen.

Durch die Entnahme der Proben in einer Hammelgroßschlächterei wurde eine möglichst große Zahl von Herden verschiedenster Herkunft erfaßt und ein guter Überblick über die Verbreitung der Paratuberkulose des Schafes in Westdeutschland erhalten. Vorwiegend kamen die Schafe aus Nordrhein-Westfalen, z. T. aus Schleswig-Holstein und Württemberg zur Schlachtung.

Als Material für die Kulturversuche wurden analog zu den an Rindern getätigten Untersuchungen die Hüftdarmlymphknoten von Schlachtschafen gewählt. Es wurde dabei von der

berechtigten Annahme ausgegangen, daß die zum bevorzugten Ansiedlungsort der Paratuberkulosebakterien gehörigen Lymphknoten bei einer Infektion des Darmes auch die Erreger enthalten. Auf die Verarbeitung der Darmschleimhaut selbst wurde bewußt verzichtet, da sie nur schwer für den Kulturversuch bearbeitet werden kann. Der sehr starke unspezifische Keimgehalt führt leicht zur Verunreinigung der Nährböden.

Im Rahmen dieser sich auf 55o Schafe erstreckenden Reihenuntersuchungen gelang es nur zweimal, Paratuberkulosebakterien zu züchten. Beide Tiere entstammten einer im Rheinland stationierten Herde. Eines dieser Schafe zeigte die pathologisch-anatomischen Erscheinungen der Paratuberkulose, das zweite wies keinerlei sichtbare Veränderungen auf. Die isolierten Paratuberkulosebakterienstämme unterschieden sich in ihrem kulturellen Verhalten nicht von den beim Rind gefundenen Stämmen. Die von Taylor (74) und Stamp und Watt (69) beschriebene chromogene Variante konnte wie auch bei den Untersuchungen von Schaaf (65) nicht ermittelt werden.

Die Verbreitung der Paratuberkulose des Schafes muß nach diesen Untersuchungen nur als recht gering eingeschätzt werden. Daß sie allerdings als Herdenzootie auch in Deutschland zu Verlusten führen kann, wurde eindeutig durch die Untersuchungen von Behrens (4) belegt. Diese Feststellungen berechtigten zu der Folgerung, dieser Krankheit weiterhin Beachtung zu schenken. Sie entwickelte sich zum Beispiel in Island und Schottland, allerdings unter für Schafe wesentlich ungünstigeren Lebensbedingungen, zu einer ernsten Bedrohung der Schafhaltung.

Häufiger als Paratuberkulosebakterien konnte ich aus den Darmlymphknoten der Schafe von dem M. avium nicht zu unterscheidende Stämme isolieren. Sie fanden sich bei vier Tieren aus drei verschiedenen Herden. Nur bei einem dieser Schafe wurden durch die pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung tuberkulöse Veränderungen in den Darmlymphknoten festgestellt.

Mit dem gelegentlichen Vorkommen der aviären Tuberkulose muß bei Schafen sicherlich immer gerechnet werden. Gerade das Schaf hat bei seiner gewöhnlich extensiven Haltung und den schlechten Stallungen reichlich Gelegenheit, aviäre Tuberkelbakterien mit dem Futter aufzunehmen.

Die Empfänglichkeit aller Säugetiere einschließlich des Menschen für das M. avium, die in den letzten Jahren besonders durch die Arbeiten von Nassal (54) herausgestellt wurde, darf auch für das Schaf als erwiesen gelten.

Bovine Tuberkelbakterien wurden im Rahmen der Kulturversuche nicht ermittelt. Die Fleischbeschaubefunde ließen lediglich bei zwei Tieren, von denen eines mit Paratuberkulose, das andere mit aviärer Tuberkulose behaftet war, einen Tuberkuloseverdacht zu. Die Ergebnisse der kulturellen Untersuchung sind hinsichtlich der bovinen Tuberkulose allerdings mit einer gewissen Einschränkung zu werten, da der zur Anzüchtung benützte Dunkin-Nährboden zwar optimale Lebensbedingungen für Paratuberkulose-, humane und aviäre Tuberkelbakterien bietet, aber wegen seines Glyzeringehaltes zur Isolierung des M. bovis weniger geeignet ist. Mit boviner Tuberkulose dürfte aber beim Schaf heute nur noch selten zu rechnen sein, da nach der Tilgung der Rindertuberkulose Infektionsmöglichkeiten praktisch nicht mehr gegeben sind.

Die im zweiten Teil der Arbeit beschriebenen Ergebnisse der KBR zeigen, daß dieses diagnostische Hilfsmittel für Übersichtsuntersuchungen unzureichend ist. Es muß offenbar mit zahlreichen unspezifischen Reaktionen gerechnet werden, die nur zum Teil auf mycobakterielle Infektionen zum Beispiel durch das M. avium oder das M. bovis zurückgeführt werden können. Der Wert der KBR zur Untersuchung als verseucht bekannter Herden bleibt dabei unbestritten. Hier vermag die serologische Überprüfung sehr wohl zu einer Übersicht über den Verseuchungsgrad und in Verbindung mit der Paratuberkulin- oder Geflügeltuberkulinprobe zur Auslese infizierter Tiere wirksam beizutragen.

E. Zusammenfassung

Die Untersuchung von 550 Schlachtschafen und die gleichzeitige serologische Prüfung ihrer Seren mittels der KBR zeigte folgende Ergebnisse:

1. Bei zwei von 550 Tieren wurden nach dem Ergebnis der kulturellen Untersuchung Paratuberkulosebakterien in den Hüftdarmlymphknoten festgestellt. Beide Tiere stammten aus einer Herde. Eines dieser Tiere zeigte auch pathologisch-anatomisch die Erscheinungen der Paratuberkulose. Die isolierten Bakterienstämme waren nach dem Ergebnis der Kultur- und Tierversuche nicht von dem Erreger der Paratuberkulose des Rindes zu unterscheiden. Die mehrfach in England beschriebene chromogene Variante des M. johnei konnte nicht festgestellt werden. Die Verbreitung der Paratuberkulose beim Schaf darf damit in Westdeutschland nur als sehr gering eingeschätzt werden.

2. Vier Schafe aus drei verschiedenen Herden wiesen eine Infektion mit M. avium auf. Mit der aviären Tuberkulose des Schafes muß also in Einzelfällen gerechnet werden.

3. Von 550 Schafen reagierten in der KBR 19 positiv. Zwei von diesen Tieren waren mit Paratuberkulose, eines mit aviärer Tuberkulose behaftet. Drei weitere Schafe mit aviärer Tuberkulose reagierten nicht. Trotz des hohen Wertes der KBR als diagnostisches Hilfsmittel in verseuchten Herden muß sie als unbrauchbar für allgemeine Übersichtsuntersuchungen angesehen werden.

F. Schriftenverzeichnis

1. Almejew, G.H.: Die paratuberkulöse Enteritis der Schafe.
Mhefte Vet. med. 14, 429-431 (1959)

--- Zur Histopathologie der Paratuberkulose des Rindes.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 592 - 595 (1959)

2. Baars: Über die Paratuberkulose des Schafes.
Tierärztl. Rdsch. 47, 498-499 (1941)

3. Beerwerth, W.: Die Paratuberkulose des Rindes.
Die blauen Hefte für den Tierarzt 1961, 519 - 527

4. Behrens, H.: Die Paratuberkulose der Schafe.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 62, 129 (1955)

--- Lehrbuch der Schafkrankheiten.
Verlag: Paul Parey, Hamburg und Berlin 1962

5. Beltschew, D.: Versuche zur experimentellen Paratuberkulose bei Lämmern und Kaninchen.
Izvest. na zentralnija veterinrea Institut za zarazni i parasitni bolesti.
Sofia 4, 101 - 106 (1962)
Ref. Landw. Zbl. IV Vet.med. 8, 1427 (1963)

--- Über die Mikro-KBR bei der Paratuberkulose bei Rind und Schaf.
Izvest. na zentralnija veterinarea Institut za zarazni i parasitni bolesti. Sofia 5, 37 - 46 (1962)
Ref. Landw. Zbl. IV Vet.med. 8, 1631 (1963)

---, Organow, D., Entschew, S., Ivanow, I. und Semow, P.:
Weitere Untersuchungen über die Schaf- und Rinder-Paratuberkulose in Bulgarien.
Izvest. na zentralnija veterinarea Institut za zarazni i parasitni bolesti. Sofia 3, 47-64 (1962)
Ref.Landw.Zbl. IV Vet.med. 8, 1659 (1963)

6. Bongert, J.:
Diagnostik für Tierärzte und Studierende.
7. Aufl. Verl.: R. Schoetz, Berlin (1926)

7. Borodenok, A.J.:
Über die filtrierbare Form des Erregers der Paratuberkulose.
Veterinarija Moskwa 29, 33 (1952)

Fragen zur Pathogenese der Paratuberkulose bei der experimentellen Infektion von Schafen.
Veterinarija Moskwa 36, 17-21 (1959
Ref. Landw.Zbl. IV Vet.med. 7, 1637 (1960)

8. Brotherstone, J.G. und Gilmour, N.J. L.:
A Reappraisal of the Pathogenesis and of Immunity to M. Johnei in Sheep, Calves, Hamsters and Mice using quantitative Bacteriological Techniques.
XIII. Welttierärzte-Kongress Hannover 1, 487 (1963)

9. Cameron, J.:
Isolierung des M. Johnei aus den Faeces.
J. Path. Bact. 71, 223 (1956)

10. Chandler, R.L.: Die Mikrokomplementbindung zur Diagnose der Paratuberkulose und ihre Anwendung bei Rind und Schaf. Vet. Rec. 68, 819 (1956)

--- Johnesche Krankheit bei Rindern und Schafen in Neuseeland Brit. vet. J. 114, 3o - 37 (1958)

11. Carmichael, J.: A brief note on tuberculosis in tropical Africa with special reference to Uganda. J. Comp. Path. 5o, 883 (1937)

12. Ciuca: Jber. Vet. med. 56, 248 (1935) zit. nach Queisser, H.:

--- Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

13. Creech, G. T.: Amer. J. Vet. Res.23, 1 (194o)
Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

14. Dieter, R.: Zum Vorkommen der Paratuberkulose beim Schaf. Zschr. Inf. Krankh. Haustiere 52, 7o - 78 (1938)

15. Dorofeev, K.A. und L.A. Kalatschev: Johne's disease in sheep and wild animals. Veterinarija Moskwa 26, 21-24 (1949) Zit. nach Pöll, K. Diss. Giessen 196o

16. Doyle, P.M.: Experimentelle Infektion älterer Rinder mit Paratuberkulose. Vet. Rec. 65, 363 (1953)

--- Brit. Vet. J. 110, 248 (1954) zit. nach Behrens: Die Paratuberkulose des Schafes. Dtsch. tierärztl.Wschr. 62, 129, (1955)

--- Johne's disease Verlag: OEEC Paris 1956

--- Die Erreger der Johneschen Krankheit bei Rinderfeten. Vet. Rec. 70, 238 (1958)

17. Dunkin, G.W.: Johne's disease. Its economic significance and early detection. Vet. Rec. 44, 1551 - 1559 (1934)

--- Paratuberculosis of cattle and sheep. Proc. Roy. Soc. London 30, 83 (1936

--- und Balfour-Jones, S.E.B.: Preliminary investigation disease of sheep possessing certain characteristics simulating Johne's disease. J. Comp. Path. 48, 236-240 (1935)

18. Erichsen, G.: Die Paratuberkulose der Rinder, ihre Diagnose und Bekämpfung. Vet. Diss. Hannover 1926

19. Euler, H.: Ein einfaches, luftdichtes Verschlußmittel für Kulturröhrchen. Die technische Assistentin 8, Heft

20. Fortmann: Die Paratuberkulose des Rindviehs im nördlichen Oldenburg. Vet. Diss. Hannover 1925

21. Fouquet, G. und Delanney, G.: Phosphor und Enteritis paratuberculosa, Recueil. med. vet. 136, 467 - 475 (1960)

22. Francis, J.: Tuberkulosis in men and animals. Verlag: Cassels & Co., London 1958

23. Gasarch, S.S. und Stschurewski: Der diagnostische Wert der Allergie bei der Paratuberkulose der Ziegen. Veterinarija Moskwa 39, 39 - 41 (1962) Ref. Landw. Zbl. IV Vet.med. 8, 782 (1963)

24. Gislasson 1938: zit. nach Behrens: Lehrbuch der Schafkrankheiten, Paul Parey Verlag Berlin und Hamburg 1962

25. Groth, W.: Zur Histopathologie der Paratuberkulose des Schafes. Zbl. Vet. med. Reihe B 11, 418 (1964)

26. Hallmann, E.T. und Witter, J.F.: Some observations on the pathology of Johne's disease. J. Amer. Vet. Med. Ass. 83, 159 (1933)

27. Harshfield, G.S. und Roderick, Lee M.: Avian tuberculosis of sheep. J. Amer. Vet. Med. Ass. 85, 597 (1934)

28. Harshfield, G.S. und Roderick, Lee M. und Hawn, M.C.: J. Amer. Vet. Med. Ass. 91, 323 (1937) zit. nach Queisser, H.: Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

29. Hatakeyama, H., Yugi, H., Nemoto, H. und Honda:
Ein Fall von Paratuberkulose bei Schafen in Japan.
Bull. Off. Internat. Epizoot. 61, 181 (1963)

30. Hirch, A.:
Infektion von Hamstern und Kaninchen mit Mycobakterium Johnei.
J. Comp. Path. 66, 26o (1956)

31. Hole, N.H.:
Observations in the pathogenesis, infektion, spread and diagnosis. Johne's disease. Verlag OEEC Paris 1956

32. Howarth, I.A.:
Paratuberculous Enteritis of Sheep caused by an Acid-fast Organism.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 81, 383 (1932)

33. Huber:
Das Vorkommen der Paratuberkulose des Rindes in Großdeutschland.
Diss. Hannover 1941

34. Hutyra, F., Marek, J. und Manninger, R.:
Spez. Path. und Ther. der Haust. Bd. 1, 9. Aufl., Verlag: Fischer, Jena 1952

35. Jowett, W.:
J. Comp. Path. 13, 59 (1928)
zit. nach Queisser, H.:
Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

36. Hübner, K.:
Tuberkulose bei Schlachtschafen.
Rindertuberkulose 4, 29 (1955)

37. Klimmer, M.: Seuchenlehre der landwirtschaftlichen Nutztiere.
Verlag: Parey Berlin 1925

38. Katic, I.: Paratuberkulose mit besonderer Berücksichtigung gefangener Tiere.
Nord. Vet. med. 13, 205 (1961)

39. Kujumgiew, J.: Primi casi di enterite paratuberculare del bovini in Bulgaria.
Zooprofilassi 6, 25 (1949)
Ref. Vet. med. 2, 57 (1949)

--- Ein Verfahren zur Spezialfärbung des Mycobakterium Johnei.
Bull. Institut Microbiol. Acad. Bulgare, 3, 91 (1952)
Ref. Vet. med. 5, 495 (1952)

4o. Landau, M., Peled, D. und Nobel, T.A.:
Paratuberkulose bei Schafen.
I. Mitt.: Epizotologische, klinische und pathologische Gesichtspunkte.
Refuah Veterinarith (Jerusalem) 16, 213 (1959)
Ref. Landw. Zbl. IV, Vet.med. 6, 28o (1961)

---, Tamarin, Ruth:
Weitere Beobachtungen über die Johnesche Krankheit der Schafe in Israel.
Refuah Veterinarith (Jerusalem) 19, 37-53 (1962)
Ref. Landw. Zbl. IV Vet.med. 8, 1oo4 (1963)

41. Lange, W. und Berge, R.:
Ein Fall der Paratuberkulose beim Schaf.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 23, 97 (1915)

42. Landgraf, J.: Die Paratuberkulose des Schafes. Literarischer Überblick, Untersuchungen über die Verbreitung des Erregers im Tierkörper, sowie über das Vorkommen der Paratuberkulose bei Schlachtschafen. Diss. Hannover 1959

43. Lawrence, W.E.: Intrauterine Infektion mit Mycobakterium Johnei beim Kalb. Vet. Rec. 68, 312 (1956)

44. Levi, M.L.: Über die Anfälligkeit von Wühlmäusen für Mycobakterium johnei. Vet. Bull. 2o, 5o5 (195o)

45. Mantovani, H.: zit. nach Queisser, H.: Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Rind - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

46. Marsh, M.: Johnesche Krankheit in einer Versuchsschafherde und ihre Tilgung. J. Amer. Vet. Med. Ass. 12o, 26 (1959)

47. Mc. Ewen, A. D.: Ref. Jahresbericht Vet. Med. 57, 57 (1935)

--- Johne's disease. J.S.-E. Agricult-Coll. Wyo. 35, 5o (1934)

--- Investigation on Johne's disease of sheep. J. Comp. Path. 52, 69-87 (1939)

48. Mc Fadyean, J.: zit. nach Queisser, H.: Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

--- J. Comp. Path. 15, 158 (1902) zit. nach Queisser, H.: Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

--- und Sheather, A.L.: Johne's disease. J. Comp. Path. 29, 134 (1916)

49. Minett, F. C.: Johne's disease in sheep (bovine paratuberculosis). J. Roy. Agricult. Soc. England 100, 1, 48 - 49 (1939)

--- Johne's disease in cattle and sheep Susceptibility of calves. J. Roy. Agricult. Soc. England 100, 1, 47 - 48 (1939)

50. Meyer, R.F.: Zur chronischen paratuberkulösen Darmentzündung des Rindes. Schweiz. Arch. Tierhk. 56, 393 (1914)

51. Meyn, A.: Die Johnesche Krankheit. Mhefte Tierhk. Die Rindertuberkulose, 2, 121 (1953)

52. Naerland, G.: zit. nach Behrens: Die Paratuberkulose des Schafes. Dtsch. tierärztl. Wschr. 62, 129 (1955)

53. Nanda, P. N. und Singh, G.:
Paratuberculous Enteritis of sheep at the Hissor-Farm.
Indian J. Vet. Sc. 5, 276 (194o)

54. Nassal, J.:
Experimentelle Untersuchungen über die Isolierung, Differenzierung und Variabilität der Tuberkulosebakterien.
Beiheft 2 zum Zbl. Vet. med. 8 (196

55. Pallaske, G.:
Beitrag zur pathologischen Anatomie und zum Verlauf der Paratuberkulose des Schafes.
Arch. exper. Vet. med. 2, 354 (1955

56. Oppermann, Th.:
Lehrbuch der Krankheiten des Schafes.
Verlag: Schaper, Hannover 1946

57. Pashow, T.B.:
Epidemiology and Diagnosis of Johne's disease in sheep.
Veterinarija Moskwa 27, 6 (195o)

58. Pearson, J.R.L. und Mc. Clelland , TG.:
Uterine infection and congenital Johne's disease in cattle.
Vet. Rec. 67, 615 - 616 (1955)

59. Poddoubski, L.V.:
Die Paratuberkulose.
Bull. Off. Int. Epizooties 48, 469 - 476 (1957).

6o. Poggel, A.:
Umfang und Bedeutung der Paratuberkuloseinfektion bei Kälbern.
Diss. Gießen 1958

61. Pöll, K.:
Über die Zuverlässigkeit diagnostischer Verfahren bei der Paratuberkulose und ihre Verbreitung am Niederrhein.
Diss. Gießen 196o

62. Queisser, H.: Tuberkulose und Tuberkulinprobe beim Schaf - ihre Bedeutung im Rahmen des Tuberkulosebekämpfungsverfahrens. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 611 (1959)

63. Rajya, R.S. und Singh, G.M.: Untersuchungen über die Pathologie der Johneschen Krankheit bei Schafen Indian. Vet. J. 36, 554 - 556 (1959) Ref. Landw. Zbl. IV Vet.med.7, 1997 (1960)

64. Rankin, J.D.: Experimentelle Infektion mit Paratuberkulose. Veterin. Rec. 71, 1157 (1959)

--- Present Knowledge of Johne's disease Vet. Rec. 70, 693 (1958)

65. Schaaf, J.: schriftl. Mitteilung 1964

---, Beerwerth, W. und Grodde, S.: Über die Paratuberkulose des Rindes, ihre Verbreitung, Diagnose und Bekämpfung. Mhefte Tierhk., Die Rindertuberkulose 5, 144 (1956)

---, und Beerwerth, W.: Die Bedeutung der Generalisation der Paratuberkulose der Ausscheidung des Erregers mit der Milch und der kongenitalen Übertragung für die Bekämpfung der Seuche. Mhefte Tierhk. Die Rindertuberkulose. 9,115 - 124 (1960)

66. Schaaf, E.: Zur Züchtung und Identifizierung des Mykobakterium paratuberculosis. Diss. Gießen 1957

67. Scharow, V.A. und Gasarch, S.S.:
Die Diagnostik der Paratuberkulose bei Jungrindern.
Trudy Vsesoguznogo instituta eksperimentalnoy veterinaric Moskau 26, 135 - 138 (1962)
Ref. Landw. Zbl. IV Vet. med. 8, 1426 (1963)

68. Sigurdsson, B.:
Impfung gegen Paratuberkulose der Schafe.
Vet. Bull. 22, 677 (1952)

Immunologische Probleme bei Paratuberkulose.
Bact. Rev. 2o, 1 (1956)

Paratuberculosis of sheep and methods of controlling it.
Johne's disease. Verlag: OEEC Paris (1956)

Vaccination against paratuberculosis (Johne's disease)
J. Immunol. 68, 559 (1952)

Eine abgetötete Vakzine gegen die Paratuberkulose bei Schafen.
Amer. J. Vet. Res. 21, 54-67 (196o)

---, Vigfusson, H. und Theodors, S.:
The serological Diagnosis of Johne's disease in sheep.
J. Comp. Path. 55, 268 (1945)

69. Stamp, J. T.:
Johne's disease of sheep as seen in Scotland. Johne's disease.
Verlag: OEEC Paris (1956)

--- und Watt, J. A.:
Johnesche Krankheit bei Schafen.
J. Comp. Path. 64, 26 - 4o (1954)

7o. Smith, A.W.:
J. Path. Bact. 68, 367 (1954)
zit. nach Behrens:
Lehrbuch der Schafkrankheiten.
Verlag: Paul Parey Hamburg und Berlin 1962

71. Speer, G.: Umfang und Bedeutung der Geflügel- und Paratuberkulose des Rindes im Kreise Meschede.
Diss. Gießen 1958

72. Stockmann, S.: Johne's disease in sheep.
J. Comp. Path. 24, 66 (1911)

73. Tamarin, Ruth: Die Züchtung von Mykobakterium paratuberculosis der Schafe auf dem Objektträger.
Refuah Veterinarith (Jerusalem) 17, 178 - 71 (1961)
Ref. Landw. Zbl. IV 6, 1769 (1961)

--- und Landau, M.: Kongenitale und uterine Infektion mit Mykobakterium Johnei beim Schaf.
Refuah Veterinarith (Jerusalem) 18, 44 - 43 (1961)
Ref. Landw. Zbl. IV Vet.med. 7, 335 (1962)

---, Nobel, T.A. und Neumann, F.: Paratuberkulose bei Schafen in Israel.
Refuah Veterinarith 16, 2o9 - o4 (1959)
Ref. Landw. Zbl. 6, 281 (1961)

74. Taylor, A.W.: Ovine paratuberculosis (Johne's disease of sheep.
J. Comp. Path. 55, 41 - 44 (1945)

--- Über Diagnose und Prophylaxe der Paratuberkulose.
Vet. Rec. 63, (1951) 776

--- Varieties of Mycobakterium johnei isolated from sheep.
J. Path. Bact. 63, 333-336 (1951)

--- The experimental infektion of cattle with varieties of Mycobakterium johnei isolated from sheep
J. Comp. Path. 63, 368 (1953)

75. Thiery, J. P. und Getas:
Note an Sujet de la paratuberculose ovine.
Bull. Acad. vét France 88, 21o (193

76. Twort, F.W. und Ingram, G.L.:
Some further researches of Johne's disease.
Vet. J. 68, 569 (1912)

77. Vallée, H. und Rinjard, P. und Vallée, M.:
Sur la premunition de l'enterite paratuberculeuse des bovides.
Rév. Gén. méd. vét. 43, 777 (1934)

78. van Es, L.: Avian tuberculosis infection in mammalians other then swine.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 7o, 6, 775 (1927)

79. Vucovic, A.: Enteritis hypertrophica paratuberculosa (Johnesche Krankheit)
Vet. Vjesnik 473 (1913)
zit. nach Behrens: Lehrbuch der Schafkrankheiten
Verlag: Paul Parey, Hamburg und Berlin 1962

8o. Watt, J.A.A.: Johne's disease in a Bovine associated with the Pigment Strain of M. Johnei
Vet. Rec. 66, 387 (1954)

81. Weidlich, N.: Beitrag zur Histologie der paratuberkulösen Darmentzündung des Rindes.
Mhefte Tierhk. 3, 226-238 (1954)

82. Williamson, G.T. und Salisbury, 1952:
Johne's disease.
N. Zealand Vet. J. 1, 15-17 (1952)

Herrn Oberregierungsveterinärrat Dr. Köser möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für den mir zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz und die gewährte Unterstützung herzlich danken.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Hartwigk, dem Direktor des Instituts für Veterinärhygiene der Freien Universität Berlin, für die Übernahme der Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Regierungsveterinärrat Dr. Beerwerth für die vielen Anregungen, die er mir bei den Untersuchungen und der Abfassung der Arbeit zuteil werden ließ.

Für die gewährte Hilfe bei der Durchführung der technischen Arbeiten bin ich den technischen Assistentinnen Fräulein Himmelmann, Fräulein Matthias, Fräulein Platzek und Fräulein Werner zu besonderem Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 2o. November 1934 wurde ich als Sohn des Landwirts alfons Averberg und seiner Ehefrau Anna, geb. Deiters, in Everswinkel, Kreis Warendorf, geboren. Nach 4 Jahren Grundschule in Everswinkel besuchte ich das humanistische Gymnasium in Warendorf und in den letzten Klassen das " Augustinianum " Gaesdonck bei Goch am Niederrhein, ein humanistisches Gymnasium mit Internatsbetrieb. Dort legte ich am 12. Februar 1955 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1955 begann ich an der Universität Münster das Theologiestudium, das ich nach dem 4. Semester mit dem Philosophikum beschloß. Die ersten Semester des tierärztlichen Studiums absolvierte ich an der Universität in München. Nach der tierärztlichen Vorprüfung im Frühjahr 1960 setzte ich mein Studium an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover fort. Hier legte ich im September 1963 die Tierärztliche Prüfung ab. Am 15. September 1963 begann ich die Veterinärpraktikantenzeit bei Dr. Hombrink in Freckenhorst, Kreis Warendorf. Seit dem 15. März 1964 bin ich bestallter Tierarzt und Assistent bei Dr. Hombrink.